

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

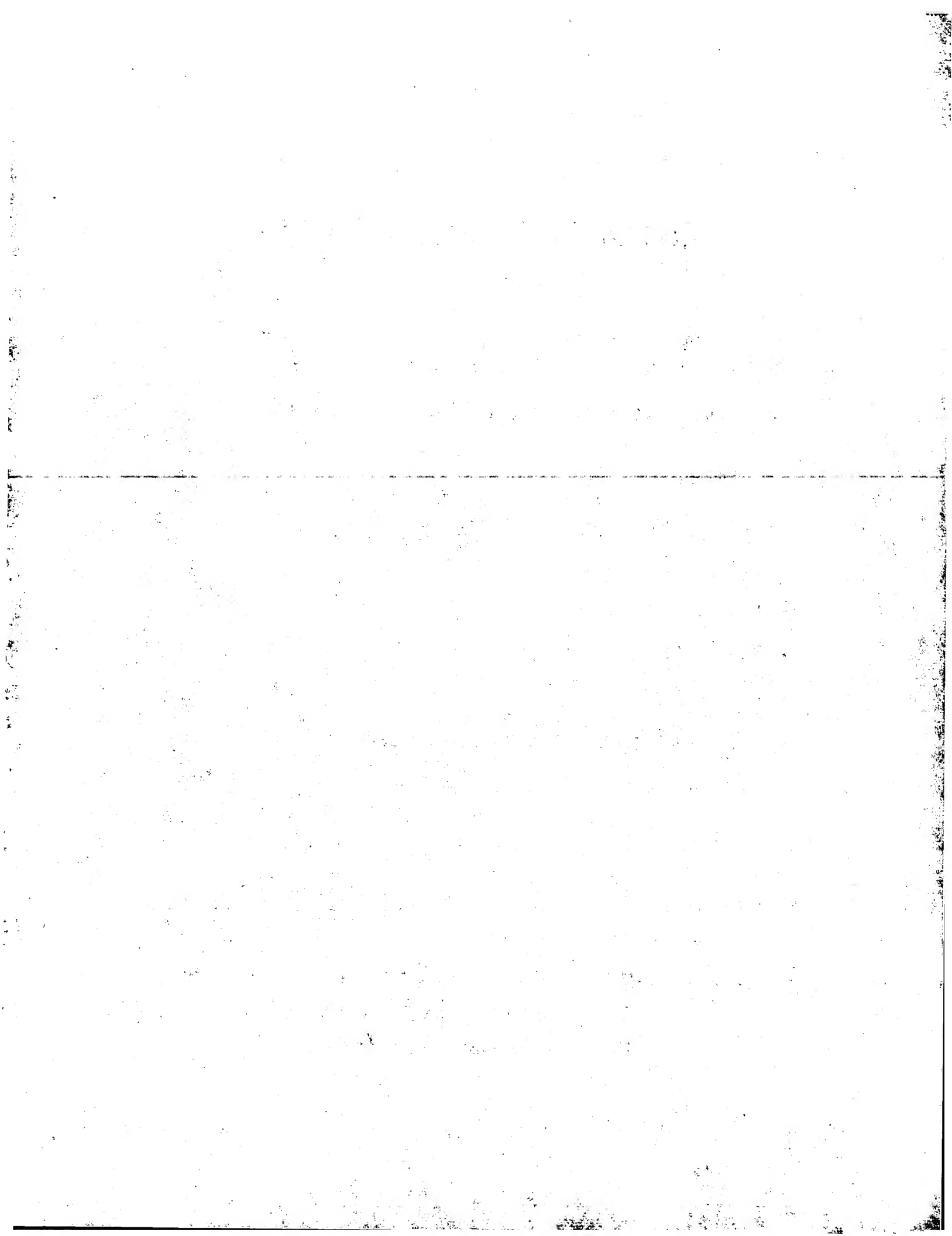
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-246176

⑪ Int. Cl.⁴
C 07 D 309/30

識別記号

庁内整理番号
6640-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)11月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 アミノラクトンの調製方法

⑮ 特 願 昭60-177758

⑯ 出 願 昭60(1985)8月14日

優先権主張 ⑰ 1984年8月15日 ⑱ ハンガリー(HU) ⑲ 2251/3090/84

⑳ 発 明 者 カロリ レンベルト ハンガリー国、1073 ブダベスト、カルテツ ウツツア 50

㉑ 出 願 人 リヒター ゲデオン ハンガリー国、ブダベスト、ロマイ テイツ、ジヨムロイ
ベジェセテイ ジャー
アル。ター。

㉒ 出 願 人 ビオガル ジョジセル ハンガリー国、デブレセン、パツラギ ウツツア 13
ジャール

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

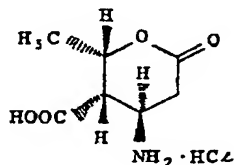
明 細 書

1. 発明の名称

アミノラクトンの調製方法

2. 特許請求の範囲

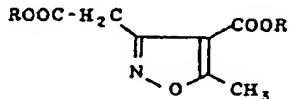
1. 式 I :



(I)

で表わされるアミノラクトンの調製方法であって、

a₁) 式 III :

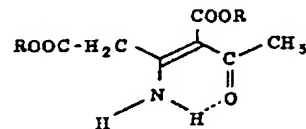


(III)

(式中、RはC₁~₆アルキル基を表わす)

で表わされる化合物を還元し、

式 II :



(II)

(式中、RはC₁~₆アルキル基を表わす)

で表わされる化合物を得。この化合物をアルカン部分に低級アルキル鎖を有するアルカンカルボン酸の存在下、鉛水素化物で処理し次いで濃塩酸で処理し更にアミノラクトンを回収するか、又は

a₂) 前記式 II (式中、Rは先に定義した意味と同じである) の化合物を、アルカン部分に低級アルキル鎖を有するアルカンカルボン酸の存在下、鉛水素化物で処理し次いで濃塩酸で処理し更にアミノラクトンを回収する前記方法。

2. 前記 a₁) の方法における還元を接触水素添加により行い、特許請求の範囲第1項記載の方法。

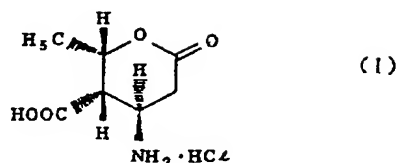
3. 前記 a₁) 又は a₂) の方法における鉛水素化合物が水素化硼素ナトリウム又は水素化シアノ硼素ナトリウムである、特許請求の範囲第1項記載の

方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

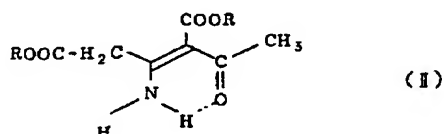
本発明は、次式 I :



で表わされるアミノラクトンの新規な調製方法に関する。

〔従来技術〕

前記式 I の化合物は、公知の抗生物質チエナマイシンおよび関連化合物の全合成における中間体である。該全合成並びにアミノラクトンの調製方法は、欧州特許第 3 2 4 0 0 号明細書に開示されている。このプロセスは、エチル (E) - 2 - アセチル - 3 - ペンシルアミノ - 2 - ペンテンジオ



(式中、R は C₁~₆ アルキル基である)

で表わされる化合物を得、これを錯水素化物で処理し次いで濃塩酸で処理し結晶性アミノラクトンを生収率 40% 以上で得る。この合成ルートは保護ペンシル基の導入および除去、すなわち従来方法の必須の 2 工程を不要とする。

一般式 III の出発物質並びにその調製方法は本出願人の先のハンガリー特許出願 6 6 1 / 8 3 (= BE 8 9 9 0 0 7) および 9 3 9 / 8 4 に開示されている。しかし、それらの調製方法は、本明細書中にも説明されている。

かくして、本発明は前記式 I のアミノラクトンの調製方法に関し、この方法は、

a₁) 前記式 III (式中、R は C₁~₆ アルキル基である) の化合物を還元し前記式 II (式中、R は

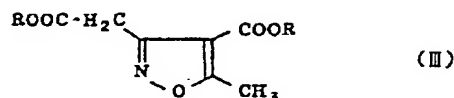
エートから出発し、これを先ず水素化硼素シアンで処理し次いで濃塩酸で処理し、更に還元的脱ペンシル化後、アミノラクトンを全収率 20~25% 以上で抽出物として得る。

〔発明の目的〕

本発明の目的は、アミノラクトンの調製のためにより良い合成方法を見出すことにある。

〔発明の構成および効果〕

以下の内容が見出された。すなわち、式 III :



(式中、R は C₁~₆ アルキル基を表わす)

で表わされるイソオキサゾール誘導体を還元的開裂を経由して次式 II :

以下余白

先に定義した意味である) の化合物を得、この得られた化合物をアルカン部分に低級アルキル鎖を有するアルカンカルボン酸の存在下錯水素化物で処理し次いで濃塩酸で処理し前記式 I の化合物を得るか、又は

a₂) 前記式 II (式中、R は先に定義した意味と同じである) の化合物を、アルカン部分に低級アルキル鎖を有するアルカンカルボン酸の存在下、錯水素化物で処理し次いで濃塩酸で処理し前記式 I の化合物を得ることを特徴とする。

変法 a₁ によれば、合成は前記式 III (式中、R は C₁~₆ アルキル基、特に ~~エチル~~ エチル又は n-ブチル基を表わす) のイソオキサゾール誘導体から出発する。一般式 III の化合物を式 II の対応する化合物に変換するため、出発物質を還元、好ましくは接触水素添加に委ねる。水素化は、白金金属触媒、好ましくは木炭に担持したパラジウムの存在中、適当な有機溶媒、すなわち、低級アルコール又はアルカンカルボン酸中、大気圧のもとで達成される。

次いで式Ⅱの化合物を錯水素化物、特に水素化硼素ナトリウム又は水素化硼素シアノナトリウムと、低級アルカンカルボン酸、例えば氷酢酸又はプロピオン酸の存在中で反応させ、次いで同溶媒中で濃塩酸で処理する。該酸との処理は高温、好ましくは反応混合物の沸点で行なわれる。

本発明の特に好ましい態様によれば、三工程の反応工程が中間体を回収することなく行なわれ、すなわち、例えば氷酢酸中1ポット合成において直接目的化合物を得、これを蒸発後回収し次いで結晶化せしめる。

本発明を以下の実施例により非制限的に説明する。

[実施例]

例1.

ジブチル(E)-2-アセチル-3-アミノ-2-ペンテンジオエート

2.0g(0.067モル)のα-ブチル5-メチル-4-α-ブトキシカルボニルイソオキサゾール

化合物を攪拌しながら6時間還流する。過剰のヨウ素を亜硫酸水素ナトリウムで分解し次いで反応混合物をジクロロメタン10mlずつを用い5回抽出する。有機相を一掃にし、飽和塩化ナトリウム水溶液10mlずつを用い2回洗浄し次いで最終的に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し次いでロ液を濃縮する。残留物をエーテルで研ぎ結晶性5-メチル-4-メトキシカルボニルイソオキサゾール-3-イル-酢酸1.56g(79%)を得る。融点:135℃

IR(KBr): 3500-2400, 1730(s), 1710, 1600 cm⁻¹。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.63 s(3H); 3.76 s(3H); 3.88 s(2H); 10.10 s(1H)。

A₂) 工程A₁)に従って得られた5-メチル-4-メトキシカルボニルイソオキサゾール-3-イル-酢酸1.99g(10ミリモル)に、10mlの水および10mlの濃塩酸を添加し、次いで得られたエマルションを2時間還流する。生成溶液を熱状態で澄明化し、ろ別し次いでロ液をその量の

ル-3-イル-アセテートを130mlのメタノールに溶解し次いで木炭に担持したパラジウム2gの存在下大気圧のもとで室温で水素添加する。水素化が完結した後、反応混合物をろ別し、次いでロ液を蒸発させる。残留物をペンタンで研ぎ、1.78g(88%)の結晶性表題化合物を得る。融点: 45~46℃(ペンタン)

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.93 t(3H); 0.95 t(3H); 1.15-1.9 m(8H); 2.29 s(3H); 3.6 s(2H); 4.15 t(2H); 4.18 t(2H)。

出発物質の調製方法2種を方法Aおよび方法Bとして以下に説明する。

方法A

A₁) 7.5mlのテトラヒドロフランに溶解した2.29g(10ミリモル)のエチルトランス-5-メチル-4-メトキシカルボニル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル-アセテートの溶液に、25mlの水に溶解したヨウ化カリウム5.68g(34ミリモル)およびヨウ素2.68g(10.5ミリモル)の溶液を添加し次いで反応混

半分まで濃縮する。冷却すると残留物が結晶化する。結晶性生成物をろ別し次いで乾燥し1.78g(96%)の4-カルボキシ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル-酢酸を得る。融点230℃(水)。

IR(KBr): 3600-2400, 1720, 1690, 1610 cm⁻¹。

¹H-NMR(D₂O): δ 2.55 s(3H); 3.85 s(2H)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.4 s(3H); 3.55(2H)。

A₂) 工程A₂)に従って得られた13g(70.2ミリモル)の4-カルボキシ-5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-酢酸を、60mlのα-ブタノール、150mlのベンゼンおよび15mlの濃硫酸の混合物中水分離器を備えた還流冷却器を用い16時間還流する。次いで、反応混合物を氷上に注ぐ。相が分離する。水相を75mlのベンゼンで2回抽出する。有機相を一掃にし、100mlの水で2回洗浄し、次いで5%の炭酸水素ナトリウム水溶液75mlで2回洗浄し更に再び水75mlで2回洗浄する。有機相を塩化カルシウムで乾燥

し、次いで溶剤を真空下で留去し生成物23gをオイルとして得る。このオイルは更に精製することなく直接適用できる。所望ならば、真空下で蒸留して(Bp.: 130~131°C/0.1 Hgmm)精製し、純粋なn-ブチル-5-メチル-4-n-ブトキシカルボニルイソオキサゾール-3-イル-アセテートを得る。

方法B

B₁) 350g (1.88モル)のα-エトキシメチレンアセトアセテートを400mlのエタノールに溶解する。この得られた溶液に、500mlの水に溶解した154g (2.2モル)のヒドロキシルアミン塩酸塩および180g (2.2モル)の酢酸ナトリウムを添加し、次いで生成溶液を30分間還流する。反応混合物を2ℓの水の中に注ぐと、相が分離する。水相を250mlのジクロロメタンで3回抽出し、抽出物を有機相と一緒にし次いで300mlの水で2回洗浄する。相が分離し、有機相からジクロロメタンを真空下で留去し281g (96%)のエチル5-メチル-4-イソオキサ

ゾールを得る。沸点: 100~102°C/1.8 Hgmm。
C₅H₄C₂NO₂ (145.55)に対する元素分析
理論値: C41.25; H2.77; N9.68; Cl24.36
%;
実験値: C41.19; H2.92; N9.57; Cl24.22
%。

B₄) マグネシウム細粉6.5g (273グラム原子)を、20mlのエタノールおよび1mlの四塩化炭素の混合物中で還流する。この煮沸混合物に、436ml (2.73モル)のマロン酸ジエチルを600mlのベンゼンおよび140mlのエタノール混合物中1時間以内で添加し、しかる後反応混合物を更に3時間還流する。約500mlの溶媒を反応混合物から留去し、次いで残留物にまず400mlのジオキサンを添加し、次いで200mlのベンゼン中に、工程B₃)で得られた生成物191gを激しく攪拌しながら35~40°Cで添加する。反応混合物を、更に10分間攪拌し、次いで冷却し、更に400mlの濃塩酸、600gの水および1ℓの水混合物中に注ぐ。相を分離し、水相を300

ゾールカルボキシレートと沸点58~60°C (0.3 Hgmm)で得る。これは、精製することなく更に次の反応工程において使用できる。

¹H-NMR(CDCCl₃): δ 1.4 t (3H); 2.7 s (3H);
4.25 q (2H), 8.5 s (1H)。

B₂) 工程B₁で得られた生成物281g (1.81モル)を、200mlの水酢酸、200mlの水および200mlの濃塩酸の混合物中で8時間還流する。次いで、反応混合物を蒸発乾固する。残留物に、400mlのアセトンを添加し次いで、留去せしめる。残留物を乾燥し、201g (87%)の5-メチル-4-イソオキサゾールカルボン酸を融点146~147°C(トルエン)で得る。

B₃) 工程B₂で得られた生成物201g (1.58モル)に、350mlの塩化チオニルを攪拌しながら10分以内で添加し、次いで反応混合物を120°Cの油浴上で1時間以上還流する。過剰の塩化チオニルを留去し、次いで残留物を真空下で蒸留して精製し、191g (83%)の5-メチル-4-イソオキサゾールカルボン酸クロリ

ドのベンゼンで2回抽出する。有機相と一緒にし、80mlの濃塩酸および400mlの水の混合物で先ず洗浄し、次いで400mlの水で2回洗浄する。有機相をろ過し、次いでそのベンゼン内容物を留去する。残留物に、まず1ℓのジクロロメタンを添加し次いで留去し、更に過剰のマロン酸ジエチルを135~140°Cの油浴上で除去する(沸点: 70~80°C/0.4 Hgmm; 約230ml)。冷却し、残留物から結晶性エチル1-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-2-(5-メチル-4-イソオキサゾール)アクリレートを取率330g (94%)にて得る。沸点: 140~144°C/0.4 Hgmm; 融点: 56°C(エーテル-ヘキサン1対1)。

¹H-NMR(CDCCl₃): δ 1.3 t (3H); 2.7 s (3H);
4.25 q (2H); 4.9 s (1H); 8.5 s (1H)。

B₅) 工程B₄で得られた生成物292g (1.08モル)を100g (1.45モル)のヒドロキシルアミン塩酸塩と共に1ℓのエタノール中で還流する。次いで、反応混合物を濃縮し、濃残

留物を1.2 lのジクロロメタンに溶解し、次いでろ過する。沈殿物を200 mlのジクロロメタンで2回洗浄する。洗液をロ液と一緒にし、300 mlの水で2回洗浄する。有機相を真空濃縮する。残留物に、750 mlのジクロロメタンを添加し次いで留去し、残留物を120 mlの酢酸エチルで碎き0℃で放置する。結晶をろ過し、25 mlの冷酢酸エチルで2回次いで200 mlのn-ヘキサンで2回洗浄し更に乾燥せしめてエチル3-(5-メチル-4-イソキサゾール)-5-ヒドロキシ-4-イソキサゾールカルボキシレート15.4 g (62%)を融点153~154℃(酢酸エチル)で得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.1 s (3H); 2.4 s (3H);

4.0 q (2H); 8.6 s (1H); 11.0 s (1H)。

B₆) 工程B₅)で得られた生成物15.4 g (0.646モル)を、1.4 mlの濃硫酸の存在下650 mlの酢酸中15分間還流する。二酸化炭素の放出が終了した後、40 gの酢酸ナトリウム40 gを該溶液に添加し、次いで真空濃縮する。

濃塩酸を反応混合物に添加し、次いでこれをくり返し冷却する。反応混合物を先ず300 mlのジクロロメタンで次いで150 mlのジクロロメタンで2回抽出する。相を分離し、有機相を80 mlの飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し次いで真空下で濃縮する。残留物から先ず250 mlのジクロロメタンを留去し次いで150 mlのn-ヘキサンを留去する。放置後、残留物から結晶性4-シアノ-5-メチル-3-イソキサゾール酢酸を収率91.5 g (98%)で得る。融点: 90~91℃(ベンゼン)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.6 s (3H); 4.0 s (2H)。

B₉) 100 mlの水および100 mlの濃塩酸91.5 gの混合物中で、工程B₇)で得られた化合物を3時間還流する。反応混合物を冷却し、沈殿生成物を氷冷却水で2回洗浄し更に空气中で乾燥して95.7 g (92%)の4-カルボキシ-5-メチル-3-イソキサゾール酢酸を得る。この生成物は工程A₂)で得られた化合物と同一の特性値を有する。

残留物に、300 mlの水を添加し次いで500 mlのジクロロメタンで2回抽出する。有機相を一緒にし、250 mlの水で2回洗浄し更に有機相を濃縮する。先ず500 mlのジクロロメタン、次いで300 mlのn-ヘプタンを残留物から留去し、この残留物を最終的に130 mlの2-プロパノールから再結晶し、氷冷却した2-プロパノール15 mlで2回洗浄し次いでn-ヘキサン75 mlで2回洗浄し次いで空气中で乾燥し93.4 g (87%)の3-(5-メチル-4-イソキサゾール)-4,5-ジヒドロ-5-イソキサゾロンを融点94~95%で得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.7 s (3H); 3.8 s (2H);

8.4 s (1H)。

B₇) 350 mlの水に溶解した57 g (1.42モル)の水酸化ナトリウム溶液に、工程B₆)で得られた93.4 g (0.563モル)の化合物を攪拌しながら25℃で一度に添加する。約2分間攪拌し続けるが、この間温度は約70℃に上昇する。反応混合物を氷水浴で冷却し、次いで150 mlの

例2

(2RS, 3RS, 4SR)-4-アミノ-2-メチル-6-オキソ-テトラヒドロピラン-3-カルボン酸クロリド

例1に従って得られたジブチル(E)-2-アセチル-3-アミノ-2-ペンテンジオエート10 g (0.0334モル)を、60 mlの水酢酸に溶解する。この溶液に、3.8 g (100ミリモル)の水素化銅ナトリウムを、攪拌しつつ外部冷却しながら約2時間にわたって添加する。反応混合物を、室温で放置ししかる後真空中で濃縮する。残留物を10%炭酸ナトリウム水溶液100 mlと酢酸エチル100 mlと間に分け、次いで固体炭酸ナトリウムを泡立ちが止むまで添加する。相を分離し、水相を20 mlの酢酸エチルで2回逆抽出する。有機相を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し更にロ液を濃縮する。残留物に20%塩酸40 mlを添加し、混合物を5時間還流し、次いで濃縮する。残留物を40~50℃で濃塩酸10 mlに溶解し、次いで-10℃に冷却し3 g

(43%)の表題化合物を結晶性固体として得る。

融点: 150~155℃(分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.36 d (3H, $J=6.5\text{ Hz}$);

2.82 t (1H, $J=3.5\text{ Hz}$); 2.85 d (2H, $J=6.5$

Hz); 3.98 dt (1H, $J=6.5$ および 3.5 Hz);

4.30 dq ($J=6.5$ および 3.5 Hz)。

例 3

(2RS, 3RS, 4SR)-4-アミノ-2-メチル-6-オキソ-テトラヒドロピラン-3-カルボン酸塩酸塩

70g (0.235モル)のn-ブチル(5-メチル-4-n-ブトキシカルボニルイソオキサゾール-3-イル)-アセテートを、350mlの水酢酸に溶解し、次いで木炭に担持したパラジウム触媒14gの存在下大気圧のもとで水素化する。

反応混合物の温度は約40℃に上昇する。反応終了後、触媒をろ別し、次いでロ液に水素化硼素ナトリウム26.8g (0.705モル)を、外部氷冷却しながら約2時間以内で添加する。反応混合物を室温で3時間攪拌し、一夜放置し次いで真空中

で濃縮する。残留物を300mlの酢酸エチルと300mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液との間に分け、次いで激しく攪拌しながら炭酸水素ナトリウム溶液を泡立ちが止むまで添加する。相を分離し、水相を50mlの酢酸エチルで2回抽出する。有機相を一括にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し次いでロ液を濃縮する。

残留物を20%の濃塩酸200mlに吸収させ、5時間還流し次いで濃縮する。残留物を、適当な加熱下で濃塩酸70mlに溶解し次いで急速冷凍冷蔵庫中で結晶化せしめ表題化合物19.8g (40%)を得る。物理定数は先の例で得られた定数と一致する。

以下余白

第1頁の続き

⑦発明者	ガボル ドレッツシャル	ハンガリー国, 1122	ブダベスト, ハイノツイ ウツツア 4
⑦発明者	ヨセフ フェツテル	ハンガリー国, 1119	ブダベスト, ヘンゲルマロム ウツツア 8/ビー
⑦発明者	ギユラ ホルニヤク	ハンガリー国, 1111	ブダベスト, ベルセニー ウツツア 10
⑦発明者	ヨセフ ニトライ	ハンガリー国, 1031	ブダベスト, バリセイ ウツツア 7
⑦発明者	ギユラ シミグ	ハンガリー国, 1126	ブダベスト, ホロツシイ エス. ウツツア 25
⑦発明者	カロリ ザウエル	ハンガリー国, 2000	センテンドレ, ブツコス パルト 43